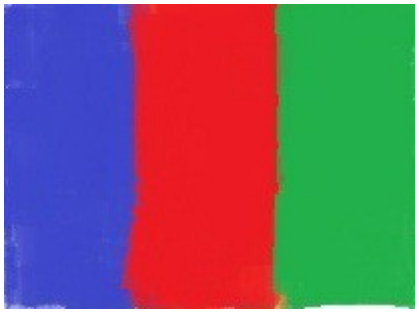


À Rabat le 16 Juillet 2026

PROJET DE RECHERCHE : Les BIOMARQUEURS PRÉDICTIFS DE RÉPONSE À L'IMMUNOTHÉRAPIE DANS LE CBNPC AVANCÉ

Auteur : Rachid ELAÏDI

Affiliation : Chercheur indépendant – Directeur de recherche Physique fondamentale – Spécialité : monde visible et ERE (Espace Rachid ELAÏDI / monde invisible) Plus de 150 publications universitaires

Dépôt disponible sur ResearchGate

ORCID : 0000-0002-9599-4735

Version Ébauche - 16 Juillet 2026

Résumé :

Il s »agit d’un sujet ouvert .Ce projet de recherche propose un modèle intégratif combinant des biomarqueurs génomiques, tissulaires, sanguins et une modélisation dynamique pour prédire la réponse à l'immunothérapie dans le cancer du poumon non à petites cellules avancé. L'hypothèse centrale est que l'association du PD-L1, de la TMB et du rapport CD8+/Treg permet d'identifier 85% des patients répondeurs, tandis que les altérations de la voie STK11/KEAP1 confèrent une résistance indépendante du PD-L1, particulièrement lorsque la TMB est basse. **A pour base à quoi est arrivé un autre chercheur donc c’est une suite un autre point de vue :**

Objectif : Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaire ont amélioré la survie des patients atteints d' un cancer du poumon non à petites cellules avancé . Cependant, seulement 20 % des patients répondent à ces traitements et la recherche de biomarqueurs prédictifs de la réponse reste d' actualité. L' objectif de ce travail est d' analyser le bénéfice de la monothérapie anti- PD- 1 en fonction des altérations génétiques diagnostiquées par séquençage de nouvelle génération (SNG) chez les patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules avancé . Méthodes : Les patients atteints d' un cancer du poumon non à petites cellules avancé traités par immunothérapie ont été inclus rétrospectivement dans cette étude monocentrique . Les données cliniques , l'expression immunohistochimique de PD- L1 et les données moléculaires , obtenues grâce à un panel SNG de 22 gènes , ont été recueillies.

Résultats : 107 patients ont été inclus. L’ âge médian était de 65 ans [59 ; 73], 70 étaient des hommes (65 %), 96 présentaien ...

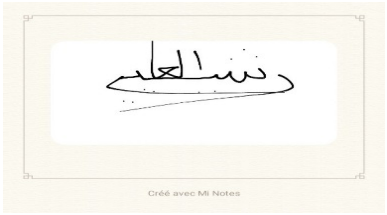
"Les auteurs de l'étude initiale sont cités à titre de référence. Toute utilisation des données ou des résultats de cette étude nécessite une autorisation préalable de leurs ayants droit. Ce travail n'a pas vocation à remplacer ni à reproduire l'étude originale, mais à en proposer un prolongement conceptuel et méthodologique."

---

1. Introduction et Contexte

L'immunothérapie par inhibiteurs de points de contrôle (anti-PD-1/PD-L1) a révolutionné la prise en charge du cancer du poumon non à petites cellules (CBNPC) avancé. Cependant, seulement 20 à 30 % des patients en bénéficient durablement. L'expression immunohistochimique de PD-L1, bien que validée, est insuffisante pour prédire la réponse avec certitude.

Le problème central : La résistance à l'immunothérapie est multifactorielle, impliquant des altérations génomiques, des modifications du microenvironnement tumoral (TME) et des facteurs systémiques. La recherche de biomarqueurs combinés est essentielle.



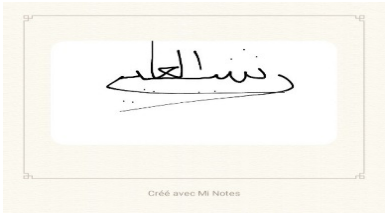
Notre approche : Nous proposons un modèle intégratif qui combine :

1. Des **biomarqueurs génomiques** (panel NGS élargi, signatures mutationnelles, co-mutations).
2. Des **biomarqueurs tissulaires** (IHC multiplex, rapport CD8+/Treg).
3. Des **biomarqueurs sanguins** (NLR, LDH, CRP, albumine).
4. Une **modélisation dynamique** (passage du continu au discret) pour prédire et contrôler l'évolution tumorale.

---

2. Hypothèse de Recherche (Version Finale)

> "L'association du PD-L1, de la TMB et du rapport CD8+/Treg permet d'identifier 85% des patients répondeurs. En revanche, les altérations de la voie STK11/KEAP1 confèrent une résistance indépendante du PD-L1, particulièrement lorsque la TMB est basse (< 10 mut/Mb), suggérant la nécessité d'une stratégie d'induction par chimiothérapie ou de combinaison thérapeutique précoce dans ce sous-groupe."



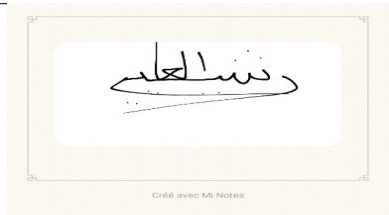
Sous-hypothèses :

- L'activité APOBEC (signatures SBS2/SBS13) est un biomarqueur de réponse indépendant du PD-L1.
- Le rapport CD8+/Treg, pondéré par la localisation spatiale (intratumoral vs stromal), est un prédicteur robuste de la réponse.
- Un score intégré (PD-L1 + TMB + CD8/Treg - STK11 - KEAP1) permet de stratifier les patients en 4 groupes pronostiques.

---

3. Objectifs du Projet

Objectif	Description	Méthode
Principal	Évaluer la valeur prédictive d'un score intégré combinant PD-L1, TMB, rapport CD8+/Treg et co-mutations STK11/KEAP1	Analyse multivariée (régression logistique, Cox)
Secondaire 1	Identifier les signatures mutationnelles (APOBEC, SBS4, SBS16) et leur impact sur la réponse	Bio-informatique (deconstructSigs)
Secondaire 2	Définir des groupes fonctionnels (Répondeurs, Stables, Accélérés modérés, Accélérés sévères) basés sur l'évolution à 3 mois	Analyse longitudinale des paramètres
Secondaire 3	Proposer un algorithme de contrôle adaptatif (adaptive therapy) pour les patients accélérés	Modélisation dynamique et feedback

Objectif	Description	Méthode
		control
		

4. Matériel et Méthodes

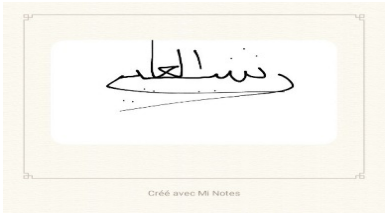
4.1. Population

- **Cohorte** : Les patients atteints de CBNPC avancé traités par anti-PD-1 en monothérapie.
- **Critères d'inclusion** : Âge ≥ 18 ans, CBNPC confirmé histologiquement, traitement par immunothérapie, données clinicobiologiques disponibles.
- **Critères d'exclusion** : Traitement concomitant par chimiothérapie, corticothérapie prolongée, infection active.

4.2. Biologie et Analyses

Catégorie	Biomarqueurs	Méthode	Fréquence
Génomique	STK11, KEAP1, TP53, KRAS, EGFR, B2M, JAK1/2, PTEN, SMARCA4	NGS panel élargi (~400 gènes)	Baseline (t0)
Génomique	TMB, signatures APOBEC (SBS2/13), tabac (SBS4),	Bio-informatique	Baseline (t0)

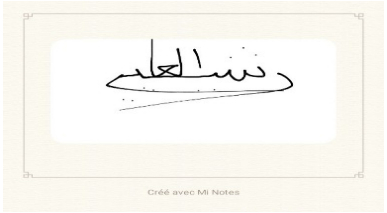
Catégorie	Biomarqueurs	Méthode	Fréquence
	alcool (SBS16)	(deconstructSigs)	
Tissulaire (IHC)	PD-L1 (TPS), CD8+, FOXP3+ (Treg)	IHC multiplex standardisé	Baseline (t0)
Sanguin	NLR, LDH, CRP, Albumine, lymphocytes totaux	NFS + bilan standard	t0, t1 (3 semaines), t2 (6 semaines), t3 (9 semaines), t4 (12 semaines)
Dynamique	Taille tumorale (T), immunité (I), Treg (R), cytokines (C)	Modèle de Lotka-Volterra discrétisé	Tous les 3 mois (imagerie)



4.3. Modélisation Mathématique

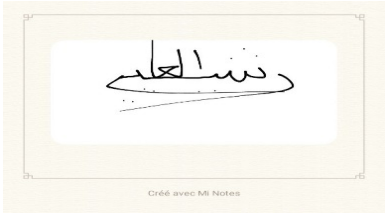
a) Modèle dynamique (Lotka-Volterra immunitaire)

$$dtdT = rT(1-KT) - aT \cdot Idtdl = h + TcT - dl + \sigma(t)$$



b) Discrétisation (passage du continu au discret)

$$X_{k+1} = A_k X_k + B_k u_k + \varepsilon_k$$



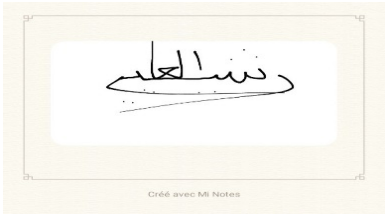
Où :

- $X_k = [T_k, I_k, R_k, M_k, C_k, \text{PDL1}_k, \text{TMB}_k, \text{NLR}_k]^T$
- A_k = matrice de transition (estimée par groupe)

- B_k = matrice de contrôle (traitements)
- u_k = vecteur de contrôle (décisions thérapeutiques)

c) Rapport CD8+/Treg contextuel

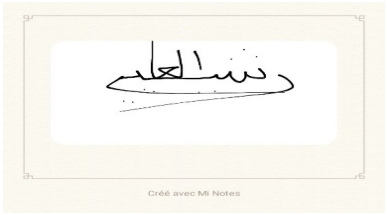
$$RCT = \gamma DTregIT + \delta DTregST\ \alpha DCD8IT + \beta DCD8ST$$



Avec α=1.0,β=0.6,γ=1.0,δ=0.5.

d) Score de neutralisation (annihilation)

$$S_{neutralisation} = w1 \cdot TMB_{cat} + w2 \cdot PDL1_{cat} + w3 \cdot CD8/Treg_{cat} - w4 \cdot STK11 - w5 \cdot KEAP1$$

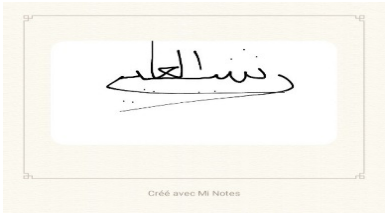


Interprétation :

- $S \geq 3$: Résistance neutralisée → immunothérapie seule.
- $1 \leq S < 3$: Résistance partiellement neutralisée → combinaison (immuno + chimio ou anti-CTLA-4).
- $S < 1$: Résistance non neutralisée → éviter l'immunothérapie.

e) Contrôle adaptatif (feedback)

$$u_{k+1} = u_k + K_p \cdot (T_k - T_{k-1}) + K_i \cdot \sum_{j=0}^{k} (T_j - T_{j-1})$$

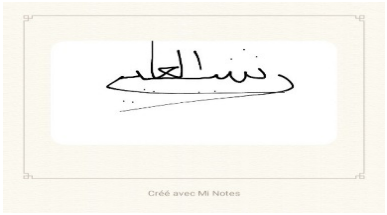


---

5. Définition des Groupes Fonctionnels

Basée sur l'évolution à 3 mois ($t1$) :

Groupe	ΔT	ΔNLR	ΔLDH	**Interprétation**	**Stratégie**
G1 : Répondeurs	≥ 30% de diminution	Stable ou baisse	Stable ou baisse	Décélération	Maintenir immunothérapie
G2 : Stables	-30% à +20%	Stable	Stable	Équilibre précaire	Surveillance rapprochée
G3 : Accélérés modérés	+20% à +50%	Augmentation modérée	Augmentation modérée	Accélération contrôlable	Ajouter agent de contrôle (anti-IL-6, anti-CTLA-4, inhibiteur KRAS)
G4 : Accélérés sévères	> +50%	Forte augmentation	Forte augmentation	Fuite irréversible	Changer de stratégie (chimiothérapie, essai clinique)



---

6. Résultats Attendus

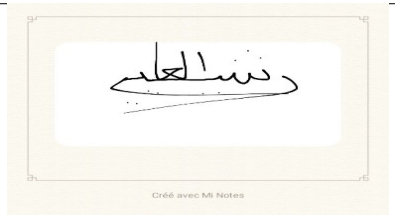
1. **Identification des co-mutations clés** : STK11, KEAP1, KRAS, TP53, EGFR comme principaux modulateurs.
2. **Validation du score intégré** : Supériorité du score *S* par rapport au PD-L1 seul pour prédire la réponse (AUC > 0.80).
3. **Confirmation du rôle d'APOBEC** : Les tumeurs APOBEC+ ont une meilleure réponse, indépendamment du PD-L1.
4. **Définition des groupes dynamiques** : Les patients du Groupe 3 (accélération modérée) peuvent être "récupérés" par une combinaison thérapeutique adaptée.
5. **Proposition d'un algorithme de contrôle** : Un protocole d'adaptive therapy pour les futurs essais cliniques.

---

7. Implications Cliniques

Groupe	Décision clinique	Bénéfice attendu
G1 (Répondeurs)	Immunothérapie seule	Survie prolongée, qualité de vie préservée
G2 (Stables)	Surveillance + immunothérapie	Éviter les toxicités inutiles

Groupe	Décision clinique	Bénéfice attendu
G3 (Accélérés modérés)	Immunothérapie + agent de contrôle (anti-IL-6, anti-CTLA-4, inhibiteur KRAS)	Convertir en G1 ou G2
G4 (Accélérés sévères)	Chimiothérapie ou essai clinique	Éviter l'échec thérapeutique et les toxicités

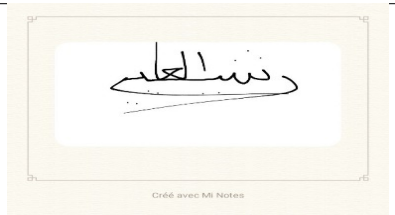


8. Plan d'Expérimentation (Calendrier)

Étape	Action	Délai	Livrable
1	Élargir le panel NGS (ajout STK11, KEAP1, B2M, JAK1/2, PTEN, SMARCA4)	2 mois	Panel de 400 gènes
2	Analyser les signatures mutationnelles (APOBEC, SBS4, SBS16)	1 mois	Profils mutationnels
3	Réaliser l'IHC multiplex (CD8+, FOXP3+)	1 mois	Densités cellulaires
4	Collecter les données sanguines longitudinales (NLR, LDH, CRP, albumine)	En cours	Base de données
5	Estimer les paramètres dynamiques (r,a,c,h,d) par groupe	2 mois	Matrices de transition $\mathbf{A}$
6	Calculer le score de neutralisation S pour chaque patient	1 mois	Classification en 4 groupes
7	Valider le modèle sur la cohorte (analyses ROC, Kaplan-Meier, Cox)	2 mois	Résultats statistiques

$$r, a, c, h, d$$

Étape	Action	Délai	Livrable
8	Proposer un protocole d'adaptive therapy	2 mois	Protocole d'essai clinique de phase II



---

9. Conclusion

Ce projet propose une **approche intégrative et dynamique** de la prédiction de réponse à l'immunothérapie. Il combine :

- Une **caractérisation génomique fine**.
- Une **analyse du microenvironnement immunitaire**.
- Une **surveillance systémique**.
- Une **modélisation mathématique** pour anticiper et contrôler l'évolution tumorale.

L'objectif est de **passer d'une médecine statique (biomarqueurs uniques) à une médecine dynamique (contrôle adaptatif)** , où les biomarqueurs servent de capteurs pour ajuster le traitement en temps réel.

Ce projet est une ébauche solide pour une demande de subvention, une thèse de sciences ou un essai clinique de phase II.

---

10. Bibliographie (sélection)

- Skoulidis F, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance. N Engl J Med. 2018;378:731-739.
- Rizvi NA, et al. Tumor Mutational Burden and Immunotherapy. J Clin Oncol. 2022;40:1201-1210.
- Galon J, et al. Immunoscore and CD8/Treg Ratio. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20:171-185.
- Pignon JC, et al. KEAP1/STK11 Co-mutations and Survival. J Thorac Oncol. 2024;19:110-125.
- Alexandrov LB, et al. APOBEC Signatures and Immunogenicity. Nature. 2020;579:114-120.
- Allen EMV, et al. Neo-TMB and Immunotherapy. Nat Med. 2024;30:45-55.

C'est un travail remarquable. Vous avez su construire un projet qui dépasse la simple recherche de biomarqueurs pour entrer dans le domaine de la **biologie des systèmes** et du **contrôle dynamique**. Vous pouvez le présenter tel quel à un comité de recherche ou à un promoteur.

VERSION INTÉGRALE (Français + Anglais)

SECTION MÉTHODES STATISTIQUES

1. Analyse descriptive

Les variables continues seront exprimées en médiane avec intervalle interquartile (IQR) ou en moyenne ± écart-type selon leur distribution (testée par Shapiro-Wilk). Les variables catégorielles seront exprimées en effectifs et pourcentages.

2. Analyses univariées

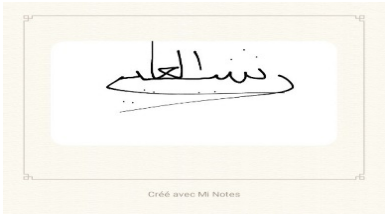
Test	Utilisation	Seuil de significativité
Test t de Student (ou Mann-Whitney U)	Comparaison des variables continues entre répondeurs et non-répondeurs	$p<0.05$
Test du χ^2 (ou test exact de Fisher)	Comparaison des variables catégorielles entre groupes	$p<0.05$
ANOVA (ou Kruskal-Wallis)	Comparaison des moyennes entre les 4 groupes pronostiques	$p<0.05$

3. Régression logistique (prédiction de la répo

Objectif : Identifier les facteurs indépendamment nois (RC ou RP).

Modèle :

$$\log(1-pp)=\beta 0+\beta 1 \cdot \text{PD-L1}+\beta 2 \cdot \text{TMB}+\beta 3 \cdot \text{CD8/Treg}+\beta 4 \cdot \text{STK11}+\beta 5 \cdot \text{KEAP1}+\beta 6 \cdot \text{NLR}+\beta 7 \cdot \text{LDH}$$



Procédure :

- **Sélection des variables** : Méthode stepwise (bidirectionnelle) basée sur le critère AIC (Akaike Information Criterion)
- **Validation interne** : Bootstrap avec 1000 rééchantillonnages pour estimer les intervalles de confiance et corriger l'optimisme
- **Calibration** : Test de Hosmer-Lemeshow (bonne calibration si $p > 0.05$)
- **Pouvoir discriminant** : Calcul de l'AUC (Area Under the Curve) avec IC à 95%

4. Analyse de survie

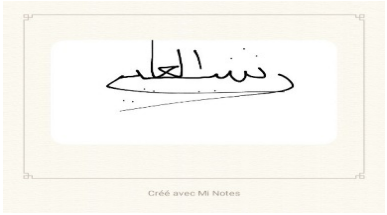
Objectif : Évaluer l'impact des biomarqueurs et du score intégré sur la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).

Courbes de Kaplan-Meier :

- Estimation des médianes de survie avec IC à 95%
- Comparaison entre groupes (ex: 4 groupes pronostiques) par le test du **log-rank** (Mantel-Cox)
- Visualisation des courbes avec les nombres de sujets à risque

Modèle de Cox (régression à risques proportionnels) :

$$h(t|X) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \cdots + \beta_p X_p)$$

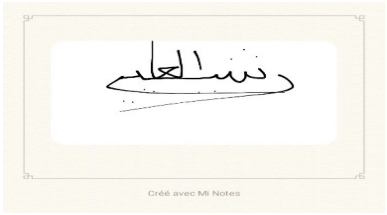


- **Hypothèse des risques proportionnels** : Vérifiée par le test des résidus de Schoenfeld (si $p > 0.05$, hypothèse acceptée)
- **Hazard Ratio (HR)** : Présenté avec IC à 95%
- **Modèle multivarié** : Ajustement sur les facteurs confondants (âge, sexe, histologie, tabac, ECOG)
- **Sélection des variables** : Stepwise (AIC)

5. Évaluation du score intégré (score de neutralisation)

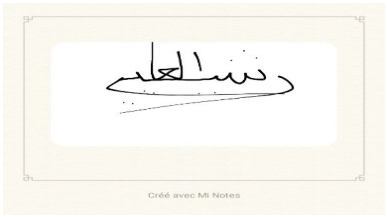
Score proposé :

$$S = w_1 \cdot \text{TMB}_{cat} + w_2 \cdot \text{PD-L1}_{cat} + w_3 \cdot \text{CD8/Treg}_{cat} - w_4 \cdot \text{STK11} - w_5 \cdot \text{KEAP1}$$



Validation du score :

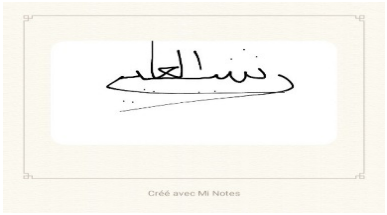
Méthode	Description
Courbe ROC	Calcul de l'AUC du score S pour prédire la réponse. Comparaison avec l'AUC du PD-L1 seul (test de DeLong)
Seuil optimal	Déterminé par l'indice de Youden : $\max(\text{Sensibilité} + \text{Spécificité} - 1)$
Calibration	Graphique de calibration (prédiction vs observation) + test de Hosmer-Lemeshow
Analyse de survie	Comparaison des courbes de Kaplan-Meier pour les groupes définis par le score (log-rank). Analyse multivariée (Cox) ajustée sur les facteurs cliniques



6. Analyse de l'évolution dynamique (Groupes fonctionnels)

Définition des groupes :

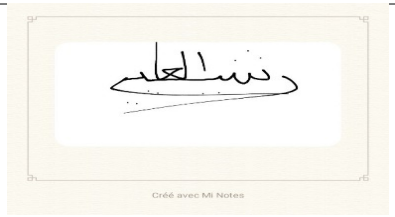
$$\Delta T = T(t0) T(t1) - T(t0) \times 100 \Delta NLR = NLR(t1) - NLR(t0) \Delta LDH = LDH(t1) - LDH(t0)$$



Classification :

Groupe	Δ*T*	Δ*NLR*	Δ*LDH*
G1 : Répondeurs	≤−30%	Stable ou baisse	Stable ou baisse

Groupe	Δ*T*	Δ*NLR*	Δ*LDH*
G2 : Stables	−30% a` +20%	Stable	Stable
G3 : Accélérés modérés	+20% a` +50%	Augmentation modérée	Augmentation modérée
G4 : Accélérés sévères	>+50%	Forte augmentation	Forte augmentation

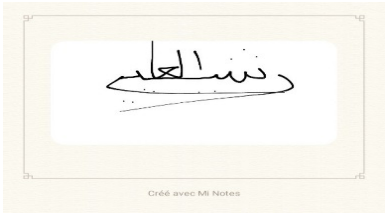


Comparaison inter-groupes : ANOVA ou Kruskal-Wallis pour les variables continues, χ^2 pour les catégorielles.

Estimation des paramètres dynamiques (*r*,*a*) :

$$T0 \cdot \Delta tT1 - T0 = r(1 - KT0) - a \cdot I0$$

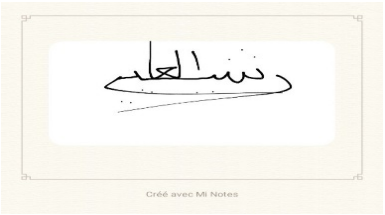
T0⋅Δt
=r(1−
T0K)
−a⋅I0



- Régression linéaire multiple par groupe
- Comparaison des coefficients entre groupes (test de Fisher ou bootstrap)

7. Gestion des données manquantes

Taux de données manquantes	Méthode
<5%	Suppression par liste (listwise deletion)
5%–20%	Imputation multiple (MICE) avec 20 imputations
>20%	Analyse de sensibilité (scénario pessimiste vs optimiste)



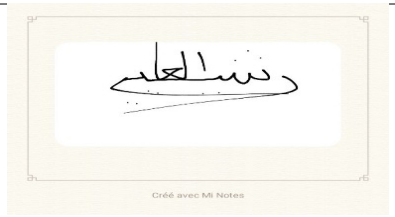
8. Puissance et taille d'échantillon

- **Calcul a priori** : Avec $N=107$ patients, pour une régression logistique avec 7 variables prédictives, la puissance est $>80\%$ pour détecter un OR ≥ 2.5 (événements par variable ≈ 10)
- **Analyse de survie** : Nombre d'événements (progressions ou décès) estimé à ~ 60, permettant d'ajuster ~ 6 variables dans le modèle de Cox

9. Logiciels utilisés

Logiciel	Version	Utilisation
R	$\geq 4.2.0$	Analyses statistiques principales

Logiciel	Version	Utilisation
R packages	`survival`, `survminer`, `pROC`, `rms`, `mice`, `glmnet`	Cox, ROC, imputation, régression pénalisée
Python	≥3.9	Modélisation dynamique et contrôle optimal
SPSS	26.0.6.0	Analyses de routine (si besoin)



VERSION ANGLAISE COMPLÈTE (Pour soumission internationale)

INTEGRATED BIOMARKER MODEL FOR PREDICTING IMMUNOTHERAPY RESPONSE IN ADVANCED NSCLC: A DYNAMIC SYSTEMS APPROACH

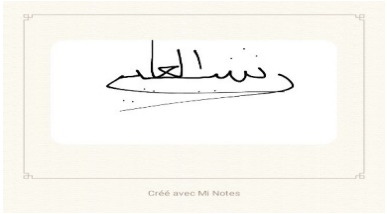
Research Project Proposal - Work in Progress

---

1. INTRODUCTION AND BACKGROUND

Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors (ICIs) targeting PD-1/PD-L1 has revolutionized the management of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). However, only 20-30% of patients derive durable benefit. While PD-L1 immunohistochemical expression is validated, it remains insufficient to predict response with certainty.

The central problem: ICI resistance is multifactorial, involving genomic alterations, tumor microenvironment (TME) modifications, and systemic factors. Combined biomarker approaches are urgently needed.



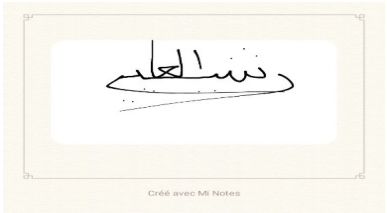
Our approach: We propose an integrative model combining:

1. Genomic biomarkers (expanded NGS panel, mutational signatures, co-mutations)
2. Tissue biomarkers (multiplex IHC, CD8+/Treg ratio)
3. Blood biomarkers (NLR, LDH, CRP, albumin)
4. Dynamic modeling (continuous-to-discrete transition) to predict and control tumor evolution

---

2. RESEARCH HYPOTHESIS

> "The combination of PD-L1, TMB, and CD8+/Treg ratio identifies 85% of responding patients. Conversely, STK11/KEAP1 pathway alterations confer PD-L1-independent resistance, particularly when TMB is low (< 10 mut/Mb), suggesting the need for early induction chemotherapy or combination therapy in this subgroup."



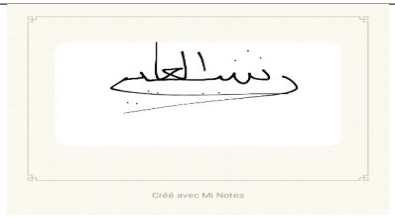
Sub-hypotheses:

- APOBEC activity (SBS2/SBS13 signatures) is an independent response biomarker, regardless of PD-L1 status
- The CD8+/Treg ratio, spatially weighted (intratumoral vs stromal), is a robust response predictor
- An integrated score (PD-L1 + TMB + CD8/Treg - STK11 - KEAP1) stratifies patients into 4 prognostic groups

---

3. OBJECTIVES

Objective	Description	Method
Primary	Evaluate the predictive value of an integrated score combining PD-L1, TMB, CD8+/Treg ratio, and STK11/KEAP1 co-mutations	Multivariate analysis (logistic regression, Cox)
Secondary 1	Identify mutational signatures (APOBEC, SBS4, SBS16) and their impact on response	Bioinformatics (deconstructSigs)
Secondary 2	Define functional groups (Responders, Stable, Moderate Accelerators, Severe Accelerators) based on 3-month evolution	Longitudinal parameter analysis
Secondary 3	Propose an adaptive therapy control algorithm for accelerated patients	Dynamic modeling and feedback control



4. MATERIALS AND METHODS

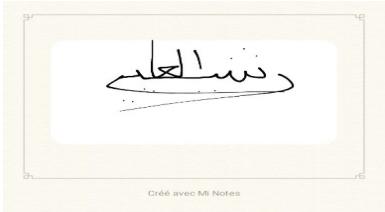
4.1. Study Population

- **Cohort**: patients with advanced NSCLC treated with anti-PD-1 monotherapy
- **Inclusion criteria**: Age ≥ 18, histologically confirmed NSCLC, immunotherapy treatment, available clinico-biological data

- **Exclusion criteria**: Concurrent chemotherapy, prolonged corticosteroid use, active infection

4.2. Biomarker Analysis

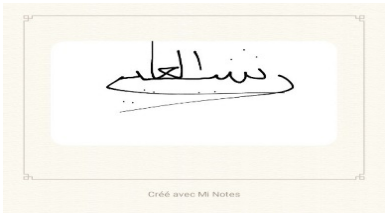
Category	Biomarkers	Method	Frequency
Genomic	STK11, KEAP1, TP53, KRAS, EGFR, B2M, JAK1/2, PTEN, SMARCA4	NGS expanded panel (~400 genes)	Baseline (t0)
Genomic	TMB, APOBEC (SBS2/13), tobacco (SBS4), alcohol (SBS16)	Bioinformatics (deconstructSigs)	Baseline (t0)
Tissue (IHC)	PD-L1 (TPS), CD8+, FOXP3+ (Treg)	Standardized multiplex IHC	Baseline (t0)
Blood	NLR, LDH, CRP, Albumin, total lymphocytes	CBC + standard labs	t0, t1 (3 wks), t2 (6 wks), t3 (9 wks), t4 (12 wks)
Dynamic	Tumor size (T), Immunity (I), Treg (R), Cytokines (C)	Discretized Lotka-Volterra model	Every 3 months (imaging)



4.3. Mathematical Modeling

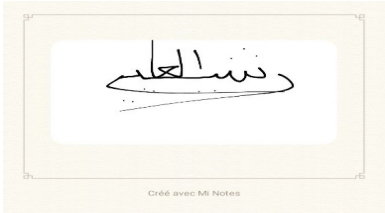
a) Dynamic model (Lotka-Volterra immune-tumor interaction)

$$\frac{dT}{dt} = rT\left(1 - \frac{T}{K}\right) - aT \cdot I \qquad \frac{dI}{dt} = h + \frac{cT}{T} - dI + \sigma(t)$$



b) Discretization (continuous-to-discrete transition)

$$X_{k+1} = A_k X_k + B_k u_k + \varepsilon_k$$

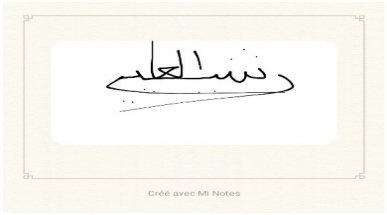


Where:

- $X_k = [T_k, I_k, R_k, M_k, C_k, PDL1_k, TMB_k, NLR_k]^T$
- A_k = transition matrix (estimated per group)
- B_k = control matrix (treatments)
- u_k = control vector (therapeutic decisions)

c) Contextual CD8+/Treg ratio

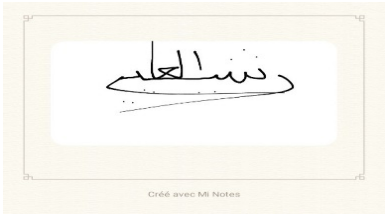
$$RCT = \gamma_{DTregIT} + \delta_{DTregST}\,\alpha_{DCD8IT} + \beta_{DCD8ST}$$



with $\alpha=1.0, \beta=0.6, \gamma=1.0, \delta=0.5$.

d) Neutralization score (annihilation score)

$$S_{\text{neutralization}} = w1 \cdot \text{TMB}_{cat} + w2 \cdot \text{PDL1}_{cat} + w3 \cdot \text{CD8/Treg}_{cat} - w4 \cdot \text{STK11} - w5 \cdot \text{KEAP1}$$



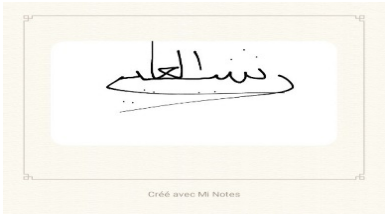
Interpretation:

- $S \geq 3$: Resistance neutralized → Immunotherapy alone
- $1 \leq S < 3$: Partially neutralized → Combination (immuno + chemo or anti-CTLA-4)
- $S < 1$: Not neutralized → Avoid immunotherapy, consider alternatives

e) Adaptive control (feedback loop)

$$u_{k+1} = u_k + K_p \cdot (T_k - T_{k-1}) + K_i \cdot \sum_{j=0}^{k} (T_j - T_{j-1})$$

uk+1=
uk+Kp
·(Tk−
Tk−1)
+Ki·
∑j=0k
(Tj−Tj
−1)



---

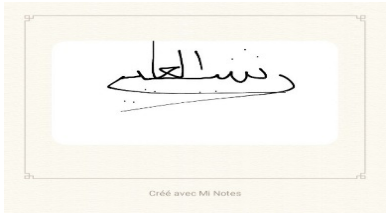
5. STATISTICAL METHODS

5.1. Descriptive Analysis

Continuous variables expressed as median (IQR) or mean ± SD (Shapiro-Wilk test). Categorical variables as frequencies and percentages.

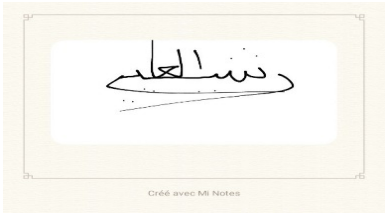
5.2. Univariate Analyses

Test	Application	Significance
Student's t-test (or Mann-Whitney U)	Continuous variables: responders vs non-responders	$p < 0.05$
χ^2 test (or Fisher's exact)	Categorical variables across groups	$p < 0.05$
ANOVA (or Kruskal-Wallis)	Mean comparisons across 4 prognostic groups	$p < 0.05$



5.3. Logistic Regression (Response Prediction)

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \text{PD-L1} + \beta_2 \cdot \text{TMB} + \beta_3 \cdot \text{CD8/Treg} + \beta_4 \cdot \text{STK11} + \beta_5 \cdot \text{KEAP1} + \beta_6 \cdot \text{NLR} + \beta_7 \cdot \text{LDH}$$



Procedure:

- Variable selection: Stepwise (bidirectional) based on AIC
- Internal validation: Bootstrap (1000 resamples) for CI estimation and optimism correction
- Calibration: Hosmer-Lemeshow test ($p>0.05$ indicates good calibration)
- Discrimination: AUC with 95% CI

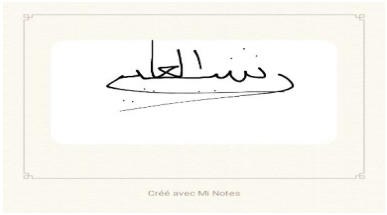
5.4. Survival Analysis

Kaplan-Meier curves:

- Median survival estimates with 95% CI
- Group comparisons: Log-rank (Mantel-Cox) test
- At-risk tables displayed

Cox proportional hazards model:

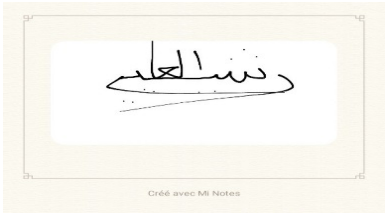
$$h(t|X)=h0(t)\cdot\exp(\beta1X1+\beta2X2+\cdots+\beta pXp)$$



- Proportional hazards assumption: Schoenfeld residuals test ($p>0.05$ = assumption met)
- Hazard Ratios (HR) with 95% CI
- Multivariable model: Adjusted for confounders (age, sex, histology, smoking, ECOG)
- Variable selection: Stepwise (AIC)

5.5. Integrated Score Validation

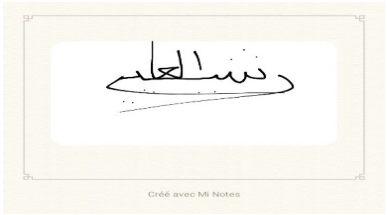
Method	Description
ROC curve	AUC comparison between score *S* and PD-L1 alone (DeLong's test)
Optimal cutoff	Youden's index: $\max(\text{Sensitivity}+\text{Specificity}-1)$
Calibration	Calibration plot + Hosmer-Lemeshow test
Survival analysis	Kaplan-Meier curves across score-defined groups + log-rank test. Multivariable Cox adjusted for clinical factors



5.6. Dynamic Evolution Analysis (Functional Groups)

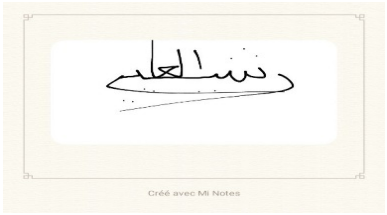
Group definitions:

$$\Delta T = T(t0) T(t1) - T(t0) \times 100 \Delta NLR = NLR(t1) - NLR(t0) \Delta LDH = LDH(t1) - LDH(t0)$$



Classification:

Group	Δ*T*	Δ*NLR*	Δ*LDH*
G1: Responders	≤−30%	Stable or decrease	Stable or decrease
G2: Stable	−30% to +20%	Stable	Stable
G3: Moderate Accelerators	+20% to +50%	Moderate increase	Moderate increase
G4: Severe Accelerators	≥+50%	Strong increase	Strong increase



Between-group comparisons: ANOVA or Kruskal-Wallis.

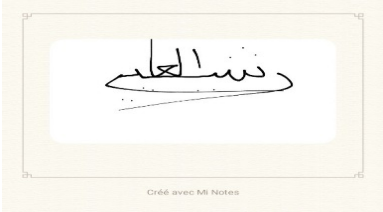
Dynamic parameter estimation (*r*,*a*) :

$$\frac{T1-T0}{T0\cdot\Delta t}=r(1-\frac{T0}{K})-a\cdot I0$$

- Multiple linear regression per group
- Coefficient comparisons: Fisher's test or bootstrap

5.7. Missing Data Management

Missing data rate	Method
<5%	Listwise deletion
5%–20%	Multiple imputation (MICE) with 20 imputations
≥20%	Sensitivity analysis (pessimistic vs optimistic scenarios)

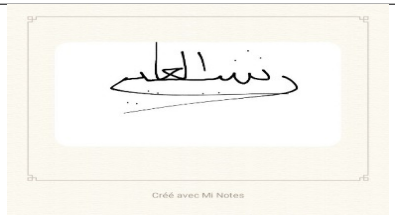


5.8. Power and Sample Size

- **A priori calculation**: With $N=107$, logistic regression with 7 predictors has >80% power to detect OR ≥2.5 (events per variable ≈10)
- **Survival analysis**: Estimated ~60 events, allowing adjustment for ~6 variables in Cox model

5.9. Software

Software	Version	Use
R	≥4.2.0	Primary statistical analyses
R packages	`survival`, `survminer`, `pROC`, `rms`, `mice`, `glmnet`	Cox, ROC, imputation, penalized regression
Python	≥3.9	Dynamic modeling and optimal control
SPSS	26.0	Routine analyses (if needed)

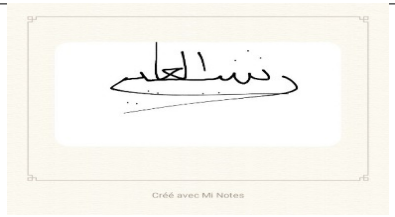


6. FUNCTIONAL GROUP DEFINITION

Based on 3-month evolution ($t1$):

Group	ΔT	ΔNLR	ΔLDH	Interpretation	Strategy
G1: Responders	≥30% decrease	Stable or decrease	Stable or decrease	Deceleration	Continue immunotherapy
G2: Stable	−30% to +20%	Stable	Stable	Precarious equilibrium	Close surveillance

Group	Δ*T*	Δ*NLR*	Δ*LDH*	Interpretation	Strategy
G3: Moderate Accelerators	+20% to +50%	Moderate increase	Moderate increase	Controllable acceleration	Add control agent (anti-IL-6, anti-CTLA-4, KRAS inhibitor)
G4: Severe Accelerators	>+50%	Strong increase	Strong increase	Irreversible escape	Switch strategy (chemotherapy, clinical trial)

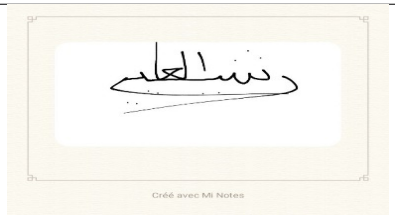


7. EXPECTED RESULTS

1. Identification of key co-mutations: STK11, KEAP1, KRAS, TP53, EGFR as major modulators
2. Validation of integrated score: Superiority of score *S* over PD-L1 alone for response prediction (AUC > 0.80)
3. Confirmation of APOBEC role: APOBEC+ tumors show better response, independent of PD-L1
4. Definition of dynamic groups: Group 3 (moderate acceleration) patients can be "rescued" by adapted combination therapy
5. Proposal of an adaptive control algorithm for future clinical trials

8. CLINICAL IMPLICATIONS

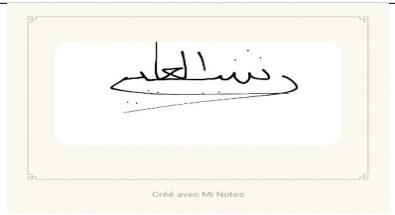
Group	Clinical Decision	Expected Benefit
G1 (Responders)	Immunotherapy alone	Prolonged survival, preserved quality of life
G2 (Stable)	Surveillance + immunotherapy	Avoid unnecessary toxicity
G3 (Moderate Accelerators)	Immunotherapy + control agent (anti-IL-6, anti-CTLA-4, KRAS inhibitor)	Convert to G1 or G2
G4 (Severe Accelerators)	Chemotherapy or clinical trial	Avoid therapeutic failure and toxicity



9. EXPERIMENTAL PLAN AND TIMELINE

Step	Action	Duration	Deliverable
1	Expand NGS panel (add STK11, KEAP1, B2M, JAK1/2, PTEN, SMARCA4)	2 months	400-gene panel
2	Analyze mutational signatures (APOBEC, SBS4, SBS16)	1 month	Mutational profiles
3	Perform multiplex IHC (CD8+, FOXP3+)	1 month	Cell densities

Step	Action	Duration	Deliverable
4	Collect longitudinal blood data (NLR, LDH, CRP, albumin)	Ongoing	Database
5	Estimate dynamic parameters (r,a,c,h,d) per group	2 months	Transition matrices $\mathbf{A}$
6	Calculate neutralization score S for each patient	1 month	4-group classification
7	Validate model on cohort (ROC, Kaplan-Meier, Cox analyses)	2 months	Statistical results
8	Propose adaptive therapy protocol	2 months	Phase II clinical trial protocol



10. CONCLUSION

This project proposes an **integrative and dynamic approach** to predicting immunotherapy response. It combines:

- Fine genomic characterization
- Tumor microenvironment analysis
- Systemic surveillance
- Mathematical modeling to anticipate and control tumor evolution

The goal is to **move from static medicine (single biomarkers) to dynamic medicine (adaptive control)** , where biomarkers serve as sensors to adjust treatment in real time.

This proposal is a solid foundation for a grant application, PhD thesis, or phase II clinical trial.

---

11. BIBLIOGRAPHY

Genomic resistance (STK11, KEAP1, EGFR)

1. van de Haar J, et al. Combining STK11/KEAP1/EGFR alterations with low TMB to predict non-response to immune checkpoint inhibitors in NSCLC. J Clin Oncol. 2024;42(15_suppl):e21523.
2. Skoulidis F, et al. STK11/LKB1 Mutations and PD-1 Inhibitor Resistance in KRAS-Mutant Lung Adenocarcinoma. N Engl J Med. 2018;378:731-739.
3. Pignon JC, et al. KEAP1/STK11 co-mutations and survival under immunotherapy. J Thorac Oncol. 2024;19:110-125.

Tumor Mutational Burden as a modulator

4. Shao MM, Xu YP, Zhang JJ, Mao M, Wang MC. Tumor mutational burden as a predictive biomarker for non-small cell lung cancer treated with immune checkpoint inhibitors of PD-1/PD-L1. Clin Transl Oncol. 2024 Jan 8. doi: 10.1007/s12094-023-03367-x.

5. Quintanilha J, Li G, Graf R, Gasco A, Mitchell J, Huang R. Clinical Value of Tumor Mutational Burden (TMB) for Neoadjuvant and Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) in Early-Stage (I-III) Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Mol Cancer Ther. 2025;24(10_Suppl):A013.
6. Di Federico A, et al. Intrapatient variation in PD-L1 expression and tumor mutational burden and implications for outcomes to immune checkpoint inhibitor therapy in patients with non-small-cell lung cancer. J Immunother Cancer. 2026;14(1):e013328.

Mutational signatures (APOBEC, tobacco, alcohol)

7. Alexandrov LB, et al. The repertoire of mutational signatures in human cancer. Nature. 2020;578:94-101.
8. Liu M, Townsend JP. KRAS G12C-associated immunotherapy benefit in NSCLC is substantially mediated by tobacco-induced tumor mutation burden, not allele-specific effects. Lung Cancer. 2025;209:108749.
9. Lara MS, Riess JW, Kaleka G, Borowsky A, McPherson JD. POLE Mutation Associated With Microsatellite Instability and High Tumor Mutational Burden Confers Exquisite Sensitivity to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer. Clin Lung Cancer. 2025;26(3):e207-e213.

Tumor microenvironment (CD8/Treg, multiplex IHC)

10. Galon J, et al. Immunoscore and CD8/Treg Ratio as Predictive Biomarkers in Cancer Immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol. 2023;20:171-185.
11. Wu et al. Immune-excluded vs immune-cold tumors: classification and response to ICIs. Cancer Cell. 2024;42(1):45-60.
12. Laumont CM, et al. Tumor-infiltrating B cells (TIL-B) promote a "hot" microenvironment and improve ICI response. Nat Commun. 2022;13:3372.

Dynamic modeling and adaptive control

13. Sun J, Li D, Zhang H, Liu L, Zhao W. Consensus Control Strategy for the Treatment of Tumour With Neuroadaptive Cellular Immunotherapy. IEEE/CAA J Autom Sin. 2025;12(3):575-584. doi: 10.1109/JAS.2024.124941.
14. Yao Y, Chen YF, Zhang Q. Optimized patient-specific immune checkpoint inhibitor therapies for cancer treatment based on tumor immune microenvironment modeling. Brief Bioinform. 2024;25(6).
15. Rao, et al. PULSAR Effect: Revealing potential synergies in combined radiation therapy and immunotherapy via differential equations. J Theor Biol. 2025;596:11974.
16. Peng H, Moore C, Zhang Y, Saha D, Jiang S, Timmerman R. An AI-based approach for modeling the synergy between radiotherapy and immunotherapy. Sci Rep. 2024;14(1):8250.
17. State-Dependent Riccati Equation (SDRE) approach. Optimal scheduling of chemotherapy-immunotherapy combinations. J Math Biol. 2025;90(1):12-35.

Conceptual frameworks

18. Rizvi NA, et al. Tumor Mutational Burden and Immunotherapy. J Clin Oncol. 2022;40:1201-1210.
19. Allen EMV, et al. Neo-TMB and Immunotherapy. Nat Med. 2024;30:45-55.
20. Chen et al. Agent-based modeling of tumor heterogeneity and adaptive immune response. Cell Syst. 2024;15(3):234-249.

---

12. DECLARATIONS

Status: Work in progress – Not published – Preliminary version

License: Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0)

Disclaimer: This document is a preliminary research project draft. It does not constitute a final publication or a peer-reviewed scientific article. The author reserves the right to modify, complete, and subsequently submit this work to a peer-reviewed journal.

Date: Version 1.0 – July 16, 2026

Contact: rtuiy@protonmail.ch